Aus der Universitäts-Frauenklinik Halle (Saale)
Direktor: Professor Dr. L. Nürnberger.

Zur Kenntnis der hypophysären Spätstörungen nach Geburten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität zu Halle

vorgelegt von

Erika Schrader

Halle (Saale)

82 50

Dissertations-Druckerei Heinr. & J. Lechte, Emsdetten (Westf.)

1936

Aus der Universitäts-Frauenklinik Halle (Saale)
Direktor: Professor Dr. L. Nürnberger.

Zur Kenntnis der hypophysären Spätstörungen nach Geburten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität zu Halle

vorgelegt von

Erika Schrader

Halle (Saale)

Dissertations-Druckerei Heinr. & J. Lechte, Emsdetten (Westf.)

1936

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung.

Unter den Störungen, die nach einer Entbindung aufzutreten pflegen, spielt die Simmonds'sche Krankheit, deren Ursache in der Zerstörung des Hypophysenvorderlappens zu suchen ist, eine wesentliche Rolle. Herr Prof. Nürnberger hat bereits darauf hingewiesen, daß es ebenfalls nach Entbindungen Krankheitsbilder gibt, die mehr oder weniger ausgeprägt sind, die aber in vielen Beschwerden eine Ähnlichkeit mit der Simmonds'schen Krankheit aufweisen. Der Gedanke lag nahe, daß diese Störungen ebenfalls hypophysär bedingt seien und damit durch eine entsprechende Therapie mit Hypophysenvorderlappenextrakt zu beeinflussen sein müßten. Derartige Versuche wurden in Zukunft gemacht, und ich bin gern der Anregung des Herrn Prof. Nürnberger, der mir liebenswürdigerweise die von ihm beobachteten Fälle zur Verfügung stellte, gefolgt, eingehend über diese Fälle und die Resultate einer dabei angewandten Hormontherapie zu berichten.

Um den Vörgangen an der Hypophyse, insbesondere am Hypophysenvorderlappen und ihren Auswirkungen auf den Gesamtorganismus nach Entbindungen größeres Verständnis entgegenbringen zu können, halte ich es für angebracht, über einige Gebiete der normalen und pathologischen Anatomie und Physiologie der Hypophyse vor, während und nach der Schwangerschaft einen Überblick zu geben; doch ausdrücklich nur soweit, wie sie hier von Interesse sein können, denn das ganze Gebiet ist so groß, daß ein Bericht darüber zu weit und vom Thema abführen würde.

Zur Anatomie der Hypophyse.

Die Hypophyse des Menschen liegt in der Sella turcica der Schädelbasis und ist mit dem Boden des Zwischenhirns durch einen Stiel verbunden. Sie hat eine ungefähr bohnenförmige Gestalt und hat nach Simmonds (1) ein Durchschnittsgewicht von 0,63 g. Das Periost der Sella bildet

eine derbe Kapsel um die Hypophyse und ein Bindegewebsseptum, das die Hypophyse in zwei Lappen teilt. Die Oberfläche der Hypophyse wird vom Diaphragma sellae bedeckt. Im Horizontalschnitt sieht man einen größeren, ungefähr nierenförmigen Teil und einen kleineren Teil mit mehr abgerundeter Form. Der größere Teil bildet den Vorderlappen und der kleinere Teil den Hinterlappen. Die Farbe des Vorderlappens ist grauweiß und graurötlich gefleckt, während der Hinterlappen graubräunlich erscheint. Zwischen den beiden Lappen liegt eine schmale braune Zone, die die kolloidhaltige Markschicht enthält.

Die Art der Blutversorgung der Hypophyse ist deswegen von Wichtigkeit, weil sich daraus zum Teil die pathologischen Vorgänge in der Hypophyse erklären lassen. Nach Kraus (1) gehören die Arterien der Hypophyse dem System der Arteria carotis an. Über die Äste, die die Hypophyse versorgen, bestehen getrennte Ansichten. Die meisten Autoren sind der Meinung, daß die Arteria carotis innerhalb des Sinus cavernosus Äste abgibt, die den Vorderlappen versorgen, während der Hinterlappen ein Ästchen von der Arteria carotis oder dem Ramus communicans posterior bezieht (Kraus). Luschka beobachtete fast regelmäßig ein Zweigchen aus der Carotis während ihres Durchtrittes durch die Dura mater in die Schädelhöhle oder kurz nach demselben. Dieses Ästchen teilt sich in Reiser, die nach abwärts zur Hypophyse und aufwärts ins Infundibulum gelangen.

Diese Angaben von Luschka erschienen Simmonds unwahrscheinlich, da er darin keine Erklärung für die pathologischen Veränderungen der Hypophyse fand, und er wandte sich deshalb persönlich an Benda, um dessen Ansicht über die Blutversorgung der Hypophyse zu erfragen. Bendas Antwort lautete, daß das von Luschka beschriebene Arterienstämmchen zwar zum Infundibulum und zum Hypophysenstiel gehe, seine Verzweigungen aber nur in den Hinterlappen eindrängen, während der Vorderlappen durch eine beiderseitige kleine Arterie aus der Carotis innerhalb des Sinus cavernosus versorgt werde. Diese kleine Arterie tritt von unten hinten und außen an die Drüse heran und dringt nach vorheriger Abgabe kleinerer Äste etwa in der Mitte in die Drüse ein.

Darin erblickte dann Simmonds die Unmöglichkeit eines Kollateralkreislaufes im Vorderlappen, da es sich dort im Gegensatz zum Hinterlappen um funktionelle Endarterien handeln muß. Durch die verschiedenen pathologischen Befunde des Vorderlappens und des Hinterlappens, die noch beschrieben werden sollen, fand Simmonds diese Ansicht bestätigt.

Die Venen münden nach Luschka in einen großen Stamm an der Seite der Hypophyse. Dieser Stamm läuft dann zum Sinus circularis Ridleyi hin.

Zur Histologie der Hypophyse.

Der mikroskopische Schnitt des Hypophysenvorderlappens zeigt beim erwachsenen Menschen längs und quer getroffene solide Epithelstränge, die aus verschiedenen Zellen bestehen, und viele Blutgefäße. Man unterscheidet zwischen stark gefärbt erscheinenden Zellen, chromophile Zellen genannt, und schwachgefärbten, chromophoben Zellen. Die chromophilen Zellen teilen sich ihrer Färbbarkeit nach in eosinophile und basophile Zellen. Am zahlreichsten sind die eosinophilen Zellen, die eine verschiedene Größe aufweisen. Sie kommen überall im Schnitt vor, jedoch gehäuft in den seitlichen und hinteren Abschnitten des Vorderlappens (Kraus (1)). An zweiter Stelle stehen die viel größeren Basophilen, die im vorderen Anteil des Vorderlappens gelagert sind. An dritter Stelle stehen die Hauptzellen, die keine typische Lage einnehmen und in Form und Größe stark wechselnde Kerne haben.

Der Hypophysenhinterlappen ist in seinem Aufbau vollkommen vom Vorderlappen unterschieden, was entwicklungsgeschichtlich bedingt ist. Die Grundsubstanz besteht aus Neuroglia, die in den dem Vorderlappen angrenzenden Teilen basophile Zellen enthält. Diese basophilen Zellen entsprechen denen im Vorderlappen. Zondek betrachtet die Basophilen im Hinterlappen als aus dem Vorderlappen eingewanderte basophile Zellstränge, was er besonders durch seinen Nachweis bestätigt sah, daß das in den basophilen Zellen des Vorderlappens produzierte Hormon, das Prolan, außerdem von den basophilen Zellen des Hinterlappens produziert wird.

Die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse.

Normalerweise finden wir an der Hypophyse während der Schwangerschaft Veränderungen, die nach Ansicht einiger Autoren durch unvollkommene Rückbildung nach beendeter Schwangerschaft den Anlaß zu hypophysären Störungen geben können.

Bald nach Beginn der Gravidität zeigen sich die Veränderungen der Hypophyse im makroskopischen sowie im mikroskopischen Bild und nehmen der fortschreitenden Gravidität entsprechend an Umfang zu. Makroskopisch betrachtet nimmt die Hypophyse an Volumen zu, ihre obere Fläche springt sogar deutlich hervor und ragt aus der Sella turcica im Gebiete des Stielansatzes heraus. Dabei wird ihre Form plump und abgerundet, und sie nimmt einen grauweißen Farbton an. Als das hervorstechendste Merkmal beschreibt Kraus (1) am Hypophysenvorderlappen die sogenannten Schwangerschaftszellen, die aus den Hauptzellen hervorgehen und die starke Vergrößerung des Vorderlappens in der Gravidität durch Bildung von Schwangerschaftszellbalken bedingen. Die durch Aschheim und Zondek nachgewiesene Ausscheidung von Hypophysenvorderlappenhormon im Harn der Schwangeren beweist die erhöhte Funktion des Hypophysenvorderlappens.

Post partum verkleinert sich die Hypophyse wieder und nimmt ihren ursprünglichen rötlichgrauen Farbton wieder an.

In dem Verhalten der Hypophyse besteht ein Unterschied zwischen der Primipara und der Multipara. Nach Erdheim vermehren sich mit fortschreitender Schwangerschaft die Hauptzellen zunehmend und hypertrophieren so stark, daß sie auf der Höhe der Schwangerschaft fast ganz fehlen, da sie alle in Schwangerschaftszellen umgewandelt sind. Sie haben im 8. bis 9. Monat die Zahl der Basophilen und sogar der Eosinophilen überflügelt und verharren bis ans Ende der Schwangerschaft zahlenmäßig an erster Stelle.

Bei der Primipara bilden sich die Schwangerschaftszellen erst zwei Wochen nach der Geburt zurück, und nach zwei Jahren nehmen die wieder zu Hauptzellen umgewandelten Schwangerschaftszellen noch die zweite Stelle ein, um erst nach mehreren Jahren bezüglich der Zahl wieder die dritte

Stelle zu erreichen und damit auf den Ausgangspunkt der Veränderungen vom Zustand vor Schwangerschaftsbeginn zurückzukehren.

Daraus erhellt, daß die nächste Gravidität der Multipara meist in das Stadium dieser Rückbildung fällt, in dem noch Schwangerschaftszellen vorhanden sind. Die typischen Schwangerschaftsvorgänge in der Hypophyse sind daher bei der Multipara gesteigert. Zum Unterschied gegen die Primipara ist das Gewicht der Hypophyse bei der Multipara höher. Das Durchschnittsgewicht beträgt nach Erdheim bei der Primipara 0,83 und bei der Multipara 1,06 g. Es ist bei der Multipara selbst mehrere Wochen post partum noch höher als zu Anfang der Schwangerschaft. Die Schwangerschaftszellen erreichen bei der Multipara dadurch eine höhere Zahl, daß von der vorigen Gravidität, zumal bei rasch aufeinanderfolgenden Graviditäten, noch Schwangerschaftszellen vorhanden sind. Schon vom Beginn der Schwangerschaft ab werden die Eosinophilen durch die Schwangerschattszellen an Zahl überragt.

Diesen gesteigerten Vorgängen während der Schwangerschaft entsprechend geht die Involution der Schwangerschaftszellen post partum bei der Multipara viel langsamer vor sich als bei der Primipara. Erdheim und Stumme fanden 20 Tage post partum noch Schwangerschaftszellen mit vollkommen erhaltenem Zelleib. Noch nach zwei Jahren können die zu Hauptzellen gewordenen Schwangerschaftszellen zahlenmäßig stark vertreten sein, und die Anordnung in eigene Balken ist noch immer zu sehen. Der Involutionsprozeß dauert bis zu 7 Jahren.

Aus diesen Vorgängen könnte man schließen, daß die Multipara mehr noch als die Primipara im Rückbildungsstadium der Hypophyse Schädigungen durch Rückbildungsanomalien oder andere Noxen preisgegeben ist.

Die Pathologie der Hypophyse

zeigt wiederum einen Unterschied zwischen Hypophysenvorderlappen und -hinterlappen, was für die Erklärung der durch pathologische Veränderungen der Hypophyse bedingten klinischen Erscheinungen von Wichtigkeit ist.

Am Vorderlappen findet man als wichtigste und bekannteste Veränderung den anaemischen Infarkt. Als erster in der deutschen Literatur beschrieb Merkel den anaemischen Infarkt an Hand eines Sektionsbefundes. Eine 31 jährige Frau war an jauchig-septischer Endometritis und verrucöser Endocarditis nach manueller Placentarlösung ad exitum gekommen. Der Hypophysenvorderlappen zeigte eine fast totale anaemische Nekrose. Diese war gelblich-weiß, ähnlich der Verkäsung und von prallelastischer Konsistenz. Nach Kraus (2) schwankt die Größe des Infarkts zwischen kleinen, makroskopisch kaum sichtbaren, keilförmigen Herden in der Mantelschicht und mächtigen, den ganzen Vorderlappen mit Ausnahme der Marksubstanz einnehmenden Bezirken.

Am Hinterlappen sind die Veränderungen nach Simmonds (2) völlig andere. In keinem der von ihm beobachteten Fälle war es am Hinterlappen zu anaemischen Infarkten gekommen. Im Hinterlappen entstanden im Verlauf rasch einhergehender Staphylococcen- oder Streptococcensepsis im Anschluß an bakterielle Embolien kleinste Eiterherde, die er wiederum in keinem seiner Fälle am Vorderlappen beobachten konnte. Diese Erscheinung führte Simmonds (2) auf die oben beschriebene, getrennte arterielle Versorgung der beiden Hypophysenlappen zurück, indem sich im Hypophysenhinterlappen stest ein Kollateralkreislauf bilden kann, der am Vorderlappen durch die funktionellen Endarterien gar nicht oder nur sehr mangelhaft möglich ist.

Die Ursachen der Nekrose in der Hypophyse beschrieb zuerst Simmonds (2). Er gab Fälle wieder, in denen es durch *bakterielle Embolie* der Gefäße zu mehr oder weniger ausgebreiteter Nekrose des Vorderlappens gekommen war. Daß dadurch völliger Funktionsverlust der Hypophyse und schwerste Ausfallserscheinungen, die schließlich den Tod zur Folge haben, herbeigeführt werden können, bewies er an folgendem typischen Beispiel der später nach ihm benannten „Simmonds'schen Krankheit": eine 46 jährige Frau hatte neun Jahre ante mortem eine schwere Puerperalsepsis durchgemacht und hatte seitdem Menopause. Sie wurde schwächlich, alterte rasch, magerte stark ab, verlor Zähne und Haupthaar und bekam Schwindel- und Ohnmachtsanfälle. Zwei Jahre ante mortem wurde die Diagnose auf „Senium praecox" gestellt. Schließlich kam sie unter Krämpfen und Somnolenz ad exitum.

Der Sektionsbefund war völlig negativ bis auf einen hochgradigen Schwund der Hypophyse, die nur noch aus zellarmen Bindegewebe mit kaum erkennbaren Restchen von Drüsensubstanz bestand. Simmonds (2) schloß daraus, daß die schwere Zerstörung das Resultat einer ausgedehnten ischaemischen Nekrose war, die im Verlaufe der schweren Puerperalsepsis durch eine bakterielle Embolie entstanden sein und die hypophysäre Kachexie verursacht haben mußte.

Auch Kraus (2) fand als die häufigste Ursache der anaemischen Nekrosen in der Hypophyse die Embolie, in erster Linie bei Frauen nach Puerperalsepsis. Als weitere Ursachen führte er folgende Vorgänge an: Die perihypophysäre Ausbreitung eines infiltrierend wachsenden *Tumors* oder eines *Granuloms,* ebenso wie *Verstopfung eines oder beider Sinus cavernosi* durch einbrechende Tumormassen. Weiter führen *Traumen* zur anaemischen Nekrose. Eine in der Literatur kaum erwähnte Entstehungsart der Nekrose im Hypophysenvorderlappen ist nach Kraus (2) die durch *eitrige Entzündung des Hypophysenlagers,* wie sie bei eitriger Meningitis der Hirnbasis, bei Vereiterung der Sinus cavernosi, Keilbeinempyem und eitriger Osteomyelitis des Keilbeins vorkommt. Hier handelt es sich aber meist um das Absterben von Vorderlappengewebe durch Drosselung der venösen Blutabfuhr infolge einer Thrombose der Hypophysenvenen, die durch die Kapsel austreten. Desgleichen wenig bekannt sind die Fälle von eitriger Thrombose größerer Venen der Hypophysenkapsel nach Otitis media, wodurch Nekrosen des Hypophysenvorderlappens entstehen.

Reye vertritt die Ansicht, daß es sich bei der postpuerperalen Nekrose des Hypophysenvorderlappens um *thrombotische Vorgänge* im Bereich des Hypophysenvorderlappens handelt, da im Wochenbett nach schweren Blutungen eine Neigung zu Thrombosen vorhanden wäre. Die Zeit der Rückbildung des Hypophysenvorderlappens sei für thrombotische Vorgänge besonders geeignet. Er fand die Nekrose nur bei Frauen und stets im Anschluß an schwere, mit starkem Blutverlust und längerem Krankheitslager verbundenen Geburten.

Außer der Nekrose sind auch *andere Ursachen einer Hypophysenschädigung* bekannt, z. B. maligne Tumoren, Solitärtuberkel, Gummiknoten innerhalb der Hypo-

physe. Schlagenhaufer beschrieb den Sektionsbefund einer Frau, die keine Geburt durchgemacht hatte und unter den Erscheinungen einer hypophysären Kachexie ad exitum gekommen war. Die Hypophyse zeigte eine vollkommene Zerstörung durch Tuberkulose.

Beim Auftreten hypophysärer Störungen nach Schwangerschaften muß jedenfalls auch die Möglichkeit aller der eben genannten Ursachen einer Hypophysenschädigung erwogen werden, ehe man die sichere Diagnose einer postpuerperalen Hypophysenstörung stellen darf.

Bei den Erscheinungen der Simmonds'schen Krankheit spielen die Veränderungen des Hypophysenhinterlappens keine Rolle. Lediglich die Schädigungen des Vorderlappens genügen, um das Bild einer hypophysären Kachexie entstehen zu lassen. Daher ist es auch nicht nötig, an dieser Stelle auf die Pathologie des Hypophysenhinterlappens näher einzugehen.

Über die *Regenerationsfähigkeit der Hypophyse* haben Meuret und Junker Versuche angestellt, indem sie Hypophysentransplantationen in Milz, Leber und Niere von Ratten und Meerschweinchen vornahmen. Zwar zeigt die Hypophyse an der Peripherie schon nach sechs Tagen ein Einwuchern von Kapillaren und sonstige Zeichen von Organisation. Trotzdem geht die Hypophyse bald zugrunde. Die wenigen gut gefärbten Zellen wiesen eine Vermehrung nur durch Amitose auf. Dieser Befund wird durch die klinischen Erfahrungen vollauf bestätigt: Reye gibt an, daß bei völliger Zerstörung des Hypophysenvorderlappens nur eine dauernde Substitutionstherapie imstande ist, die schweren Ausfallserscheinungen zu kompensieren.

Nun sind aber die Verhältnisse häufig komplizierterer Natur. Eine Zerstörung der Hypophyse findet nicht immer in der Simmonds'schen Krankheit ihren Ausdruck. Sie verbirgt sich mitunter hinter einem anderen Krankheitsbild, an dessen Entstehung sie wohl beteiligt sein kann. Einer Erkrankung der Hypophyse parallel läuft garnicht selten eine Störung anderer innersekretorischer Organe. Denken wir dabei nur an die Störungen von Seiten des Ovars, der Schilddrüse und der Nebennieren. Diese Organe stehen in einem engen Zusammenhang mit wechselseitigen Beziehungen. Der Ausfall des einen Organs vermag das andere in Mitleidenschaft zu ziehen. Über die Einwirkungen der Hypophysenvorderlappenhormone Pro-

lan A (Follikelreifungshormon) und Prolan B (Luteinisierungshormon) auf den Sexualapparat haben Aschheim und Zondek in vielen Versuchen den Nachweis erbracht. Die Abhängigkeit der Ovarien von der Hypophyse zeigt sich besonders bei der Simmonds'schen Krankheit, wenn die Hypophyse zerstört ist und kein Prolan mehr absondern kann. Es kommt bald zu Amenorrhoen und Konzeptionsunfähigkeit, zur Atrophie des Genitale. Durch Zuführung von Hypyphysenvorderlappenpräparaten kann man diese Ausfallserscheinungen wieder zum Schwinden bringen.

Eine weitere Tatsache läßt auf den engen Zusammenhang zwischen Hypophyse und Ovarien schließen. Wir sehen nach einer Kastration gewisse Veränderungen in der Hypophyse. Kraus (1) konnte bei menschlichen Kastraten eine Hyperplasie der Hypophyse nachweisen, bei Frauen häufig mit Änderung der histologischen Zusammensetzung des Hypophysenvorderlappens, doch können diese Veränderungen nicht als spezifisch aufgefaßt werden. Weiter schreibt Kraus von einem „Parallelismus zwischen Kastrations- und Schwangerschaftsveränderungen". Bei beiden ist ein Ausfall der Ovarialtätigkeit vorhanden. Schultze weist auf die im Hypophysenvorderlappen aus den Hauptzellen entstehenden „Kastrationszellen" hin, die Kraus, wie vorher gesagt, als spezifisch ablehnt.

Über die Wechselwirkungen zwischen Hypophyse und Schilddrüse schreibt Jonaš, daß die thyreotrope Substanz des Hypophysenvorderlappens bei Einspritzung von Extrakt an der Thyreoidea anatomische Veränderungen hervorruft, während sich chemisch der Jodgehalt ändert. Die Entfernung der Schilddrüse hat eine Hypertrophie der Hypophyse zur Folge.

Freud, Kooy und Woerd wiesen an Ratten eine Gewichtszunahme der Thyreoidea durch hohe Mengen von Hypophysenvorderlappenextrakt nach; histologisch fanden sie fast völligen Kolloidschwund aus den Follikeln.

Sehr interessant sind die Versuche, die Loeser über die thyreotrope Substanz des Hypophysenvorderlappens anstellte. Er erzeugte an Versuchstieren experimentell durch die thyreotrope Substanz eine Hyperfunktion der Schilddrüse und vermehrte Ausschüttung ihres Wirkstoffes in die Blutbahn. Dabei kam es regelmäßig zu einer Hypertrophie der Nebennieren-

rinde. Daraus kann man ersehen, wie eng die Beziehungen zwischen der Hypophyse und der Thyreoidea und andererseits der Nebennierenrinde sind.

Über die „experimentelle Beeinflussung der Nebennierenrinde des Meerschweinchens durch Hypophysenvorderlappenhormon" berichtet Schenk, daß in der Nebennierenrinde Vacuolen auftreten.

Während große Dosen von Hypophysenvorderlappenpräparaten in der Nebennierenrinde Hypertrophie und Vacuolenbildung verursachen, mußte demnach eine Unterfunktion der Hypophyse eine Atrophie der Nebennierenrinde zur Folge haben. Diesbezügliche Versuche machten Houssay und Mazzacco an Hunden, und sie fanden eine Gewichtsabnahme der Nebennieren und besonders eine Abnahme der inneren Teile der Rinde nach Wegnahme der Hypophyse.

Anselmino und Hofmann (1) haben auf Grund zahlreicher physiologischer und klinischer Untersuchungen den Beweis erbracht, daß bei Ausfall des Hypophysenvorderlappens und damit des corticotropen Hormons die Nebennierenrinde atrophiert. Versuche an der Maus haben ihnen gezeigt, daß durch Injektion von Vorderlappenextrakten die Atrophie wieder beseitigt werden kann.

Diese verschiedenen Ergebnisse können einen Hinweis auf diejenigen Vorgänge geben, die Störungserscheinungen mehrerer innersekretorischer Organe zugrunde liegen. An Hand klinischer Erscheinungen muß man darauf zurückgreifen, denn wir kennen wohl die Symptome, unter denen es zum Exitus kam und die erwarteten und zufälligen Sektionsbefunde, aber über die eigentlichen Beziehungen der Organe zu einander sind wir in manchem noch garnicht im Klaren, wie im Folgenden ein paar Fälle zeigen sollen.

Die klinischen Erscheinungen, die durch einen Ausfall der Hypophysenfunktion bedingt werden, hängen im Allgemeinen von dem Ausmaß der Hypophysenschädigung ab. Zwar wurden vereinzelt Fälle bekanntgegeben, die trotz vollkommener Zerstörung der Hypophyse keine diesbezüglichen Symtome aufwiesen und unter anderen Erscheinungen ad exitum kamen, dies sind aber Ausnahmen.

Bei völliger Zerstörung des Hypophysenvorderlappens kommt es zur Simmonds'schen Krankheit, die früher oder später zum Tode führt. Das Krankheitsbild ist charakterisiert

durch folgende Symptome: Ausbleiben oder Seltenerwerden der Menses, Nachlassen der Libido, Nachlassen der Ovarientätigkeit als Sekundärerscheinung, rasches Altern, Zähne werden schlechter, Achsel- und Schamhaare werden spärlich, auch Augenwimpern und -brauen, der Blutdruck und der Grundumsatz werden herabgesetzt, anfangs erhebliche Adipositas, später Kachexie, Splanchnomikrie, greisenhaftes Aussehen, Runzelung der Haut, dazu psychische Insuffizienzerscheinungen. Schließlich folgt der Exitus durch ein interkurrentes Leiden oder durch Schwäche. Steinitz und Thau teilten fünf Fälle mit, die Symptome von hypophysärer Kachexie in verschiedener Abstufung zeigen. Bei relativ lange erhaltener Energie und Leistungsfähigkeit fanden sie als regelmäßige Symptome Abmagering, Amenorrhoe und herabgesetzten Blutdruck.

Simmonds (3) weist selber darauf hin, daß es nicht immer zum Tode kommen müßte, zumal wenn es sich nur um teilweise Zerstörung des Hypophysenvorderlappens handelt. Aus dieser Tatsache heraus erklären sich auch die fließenden Übergänge der Symptome in leichtere, abortive Formen der Simmonds'schen Krankheit.

Wie oben schon erwähnt, sind Fälle beobachtet worden, bei denen die Verhältnisse komplizierter sind. Zwar ist die Hypophyse zerstört, aber sie tritt im klinischen Bilde nicht besonders hervor. Eine parallel laufende Erkrankung anderer innersekretorischer Organe verwischt die typischen Erscheinungen der hypophysären Kachexie. Wir sehen im Folgenden die Wechselwirkungen zwischen Hypophyse, Schilddrüse und Nebennierenrinde im klinischen Bilde, wobei es sich natürlich um extreme Fälle handeln muß, da sie sonst nicht zur Autopsie gekommen wären.

Falta beschrieb den Fall einer 50 jährigen Frau, die an Krampfanfällen ad exitum gekommen war. Das typische Bild der hypophysären Kachexie war nicht vorhanden gewesen. Die Sektion ergab pergamentdünne Nebennieren und eine völlig zerstörte Hypophyse. Falta erklärte sich das Fehlen der hypophysären Kachexie aus dem Erhaltenbleiben einer Anzahl Nester von Chromophilen und Hauptzellen. Die Frage, ob die Hypophyse primär geschädigt war und erst durch den Ausfall des corticotropen Hormons die Nebennierenrinde sekundär, oder ob beide Organe gleichzeitig erkrankt waren,

kann man nicht beantworten, da bis jetzt noch zu wenig außer den Tierversuchen über diese Vorgänge bekannt ist.

Interessant ist auch ein Fall, den Kalk beschrieb, da wir daran wieder die enge Beziehung zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde bestätigt finden. Kalk sah bei diesem Fall eine ausgesprochene hypophysäre Kachexie. Doch als er dementsprechend eine Therapie mit Hypophysenvorderlappenextrakt durchführte, konnte er nach keiner Richtung eine Besserung feststellen. Erst auf eine Verabreichung von Nebennierenrindenextrakt hin trat eine baldige Besserung ein. Auch hierfür kann eine Erklärung nicht gegeben werden, warum ein Krankheitsbild, das man nur als hypophysäre Kachexie bezeichnen kann und nicht bei einer Nebennierenrindeninsuffizienz sieht, nicht auf eine Therapie des entsprechenden Organs anspricht, sondern auf den Extrakt eines anderen innersekretorischen Organs, dessen Beteiligung an der Erkrankung im klinischen Bilde keine Erscheinungen gemacht hatte.

Ähnlich ist der Fall, den Maresch im Jahre 1914 mitteilte, und zwar als polyglanduläre Erkrankung. Eine Frau war mit 23 Jahren von Zwillingen entbunden. Nach der Entbindung stellten sich bald heftige Kopfschmerzen ein, die Milchsekretion versiegte, die Kopfhaare fielen aus, und die Scham- und Achselhaare wurden spärlicher. Die Menses kehrten nicht wieder. Zahnkaries setzte ein. Alsbald stellten sich Abnahme der geistigen Fähigkeiten, zunehmende Vergeßlichkeit, Depressionen, Angstzustände und 6 Jahre später Schwellungen an Gesicht und Extremitäten ein. Der Erfolg einer Behandlung mit Schilddrüsen- und Ovarialpräparaten war nur vorübergehend und sehr gering. Das Genitale war völlig atrophisch. Schließlich kam es zu Diarrhoen, Abmagerung, epileptiformen Anfall, Bewußtlosigkeit, Exitus, und zwar 10 Jahre post partum. Die Diagnose lautete: Myxoedem. Die Sektion ergab schwere Veränderungen an der Hypophyse, der Schilddrüse und der Nebennierenrinde. Maresch nahm an, daß vielleicht „durch die erhöhte Inanspruchnahme die genannten Drüsen erschöpft und irreparabel geschädigt worden sind, und daß entweder die postpuerperale Involution in einen fortschreitenden Schwund der spezifischen Elemente übergegangen ist, oder daß die so veränderten Drüsen, für

eine andere Noxe empfindlich geworden, dieser zum Opfer fielen". Die Kopfschmerzen, die als erstes Symptom nach der Entbindung auftraten, deutet Maresch als Anzeichen dafür, „daß eine leichte puerperale Infektion vorgelegen haben kann und mit der Erkrankung des Hirnanhanges in Zusammenhang stehen dürften".

Nach unseren heutigen Erfahrungen liegt der Gedanke sehr nahe, daß es sich bei diesem Falle primär um eine Zerstörung des Hypophysenvorderlappens im Anschluß an die Entbindung von den Zwillingen gehandelt haben dürfte, und daß es erst durch den Ausfall der corticotropen, thyreotropen und gonadotropen Substanzen des Hypophysenvorderlappens zu den schweren Veränderungen der übrigen Organe gekommen war. Gerade die zuerst aufgetretenen Kopfschmerzn weisen auf eine frühzeitige Hypophysenschädigung hin. Diese Fälle interessieren hier deswegen, weil wir in unserem klinischen Material gewisse Anlehnungen daran beobachten konnten, in anderen Fällen wieder keine befriedigende Erklärung fanden und dadurch auch diese ungeklärten Erscheinungen polyglandulärer Störungen in Erwägung gezogen haben.

Klinisches Material.

Wenden wir uns nun unserem klinischen Material zu. Die Ähnlichkeit der Erscheinungen dieser Fälle mit denen der echten Simmonds'schen Krankheit bildete den Ausgangspunkt zu unseren Untersuchungen. Die Ursache der Simmonds'schen Krankheit ist in den meisten Fällen in größeren Blutverlusten unter oder nach der Geburt zu suchen, wodurch es leicht zu Embolien und thrombotischen Vorgängen im Bereich der Hypophyse kommt (Reye). Deswegen wurde zunächst im Jahre 1934 eine Umfrage bei denjenigen Frauen veranstaltet, die in den Jahren 1928—1932 wegen Blutungen bei Plazenta praevia, Nachgeburtsblutungen oder Wochenbettsblutungen in der Klinik behandelt worden waren. Die letzte Entbindung lag also mindestens 2 Jahre zurück. 64 Frauen gaben darauf eine Antwort oder kamen zur Nachuntersuchung in die Sprechstunde. Davon litten 10 Frauen seit der letzten Entbindung an Erscheinungen, die denen der Simmonds'schen Krankheit ähnlich sind.

Es waren an die Frauen nur folgende Fragen gerichtet worden:

Fühlen Sie sich wohl?
Ist die Regel in Ordnung?

Erstaunlicherweise kamen spontane Äußerungen darüber, wie wenig zufriedenstellend ihr Gesundheitszustand sei, z. B. „Mein Unwohlsein hat sich bis heute noch nicht eingestellt. Auch die Nerven haben gelitten. Ich bin noch sehr blutarm und entkräftet. Ich bin des öfteren bei Dr. D. in Behandlung".

„Ich fühle mich, seitdem die Zwillinge da sind, noch nicht richtig wohl". „Mit mir ist es noch nicht, wie es sein soll".

„Mit dem Unwohlsein ist es immer noch nichts. Ich habe immer geglaubt, es kommt wieder, aber vergebens. Schwere Arbeit kann ich nicht machen".

„Ich kann meine häuslichen Arbeiten nicht mehr so machen, wie ich gerne möchte. Manchmal habe ich gar keine Gedanken, und ich kann keine Gedanken fassen. Das Unwohlsein habe ich alle vier Wochen, aber nur einen halben Tag".

Von diesen 10 Fällen konnten leider nur 2 als hypophysäre Störungen diagnostiziert werden, indem diese Frauen das ihnen verordnete Hypophysenvorderlappenpräparat nahmen, und eine Besserung ihrer Beschwerden erwies die Richtigkeit der Diagnose. Die anderen Frauen nahmen entweder das Präparat gar nicht, oder sie kamen nicht wieder in die Sprechstunde, sodaß es sich unserer Beurteilung entzieht, ob bei ihnen eine Besserung eingetreten war, oder ob der alte Zustand weiter anhielt und sie sich sagten: „Es hilft ja doch nichts" und ihre Beschwerden weiter ertragen. An diesem Umstand liegen nun die großen Schwierigkeiten, diese Fälle klinisch zu erfassen. Wie oft hört man draußen im Leben von Frauen die Klage: „Seit der letzten Geburt ist nichts Rechtes mehr mit mir los". Sie haben so mancherlei Beschwerden seit der letzten Entbindung und sind längst nicht mehr so leistungsfähig wie vorher. Oft sind sie der Ansicht, daß das eine Geburt nun einmal so mit sich bringe, und schließlich, wenn sich ihr Zustand nicht gerade noch mehr verschlechtert, aber auch nicht besser wird, finden sie sich mit ihrem Schicksal ab. Es ist äußerst bedauerlich, daß durch diese Einstellung viele Frauen nicht den Weg zum Arzt finden. Erst dann, wenn die

Beschwerden auf die Dauer doch nicht tragbar sind, oder wenn die Sorge um eventuelle Konzeptionsunfähigkeit bei anhaltender Amenorrhoe erwacht, suchen sie den Arzt auf. Unterdessen wurde auch in der privaten und ambulanten Sprechstunde auf ähnliche Fälle irgendwelcher Beschwerden nach einer Entbindung geachtet, und in relativ kurzer Zeit konnten eine ganze Reihe davon festgestellt werden.

Bei einem Teil steht die Amenorrhoe im Vordergrund, während bei einem mindestens ebenso großen Prozentsatz die Menses in Ordnung sind und andere Beschwerden die Frauen zum Arzt führen. Gerade wenn keine Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe vorliegt, ist eine Diagnose nicht leicht, und diese Frauen wandern von einem Arzt zum andern, ohne daß ihnen gründlich geholfen werden kann. Bisweilen liegt die letzte Geburt mehrere Jahre zurück, sodaß man sie nicht ohne weiteres mit den jetzigen Beschwerden in Zusammenhang bringt.

Die Beschwerden sind folgende: Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Kopfschmerzen, Schwindelanfälle, Schwarzwerden vor den Augen, Angstzustände, Nervosität, Depressionen, Appetitlosigkeit, Mattigkeit, Schlaflosigkeit, Kreuzschmerzen, Haarausfall, Spärlichwerden der Achsel- und Schamhaare, Zahnkaries, Gewichtsabnahme, -zunahme, eine stark herbgesetzte Leistungsfähigkeit und häufig Interesselosigkeit. Man hört die Klage: „Jede Arbeit strengt mich an, und die Hausarbeit muß mein Mann machen". Das Treppensteigen fällt schwer. Durch diese Beschwerden werden die Frauen unfroh und unzufrieden, was man ihnen oft schon vom Gesicht ablesen kann.

Die Frauen, die mit derartigen Störungen in die Klinik kamen, wurden mit Hypophysenvorderlappenpräparaten behandelt in der Annahme, daß diese Beschwerden durch mangelnde Funktion des Hypophysenvorderlappens verursacht seien. 21 Fälle standen während einer gewissen Zeit unter Beobachtung, wobei Erfolge und Mißerfolge einer Behandlung festzustellen waren. Von diesen 21 Fällen will ich einige besonders charakteristische wiedergeben, die wegen der Verschiedenartigkeit ihrer Beschwerden, der Dauer und dem Erfolg einer Hormontherapie interessant sind.

Fall I.

Frau K., 26 Jahre alt,

kam am 10. April 1934 in die Sprechstunde. Bisher hatte sie 1 Partus und 1 Abort durchgemacht, davon zuletzt den Abort im Jahre 1930. Danach war sie beschwerdefrei gewesen, und die Menses waren regelmäßig aufgetreten.

Beschwerden: Seit dem letzten Auftreten der Regel am 2. Januar 1934 war diese ausgeblieben, und die Patientin glaubte, wieder in anderen Umständen zu sein.

Befund: Die gynäkologische Untersuchung ergab einen auffallend weichen, leicht retrovertierten, vergrößerten Uterus.

Diagnose: Uterus retroversus gravidus?

Befund am 9. 5. 34: Wieder ergab die gynäkologische Untersuchung einen vergrößerten Uterus. Jedoch war keine zunehmende Vergrößerung des Uterus seit der Untersuchung am 10. 4. festzustellen. Der Aufrichtungsversuch des Uterus war schmerzhaft. Weitere Beschwerden bestanden auch jetzt nicht. Die Schwangerschaftsprobe nach Aschheim-Zondek fiel negativ aus.

Diagnose: Amenorrhoe, Retroflexio uteri.

Therapie: 3 × täglich 1 Tablette Praephyson.

Weiterer Verlauf: Nachdem die Patientin 96 Tabletten Praephyson genommen hatte, kehrte die Regel am 20. 6. 34 zurück.

Daraufhin suchte Frau K. die Sprechstunde nicht wieder auf, sodaß wir nicht beurteilen konnten, ob der Erfolg von Dauer war.

Nachuntersuchung am 14. 6. 1935: Um über den weiteren Zustand von Frau K. unterrichtet zu sein, hatten wir sie gebeten, zu einer Nachuntersuchung zu kommen. Frau K. gab an, daß ihre Menstruation seit der Behandlung mit Praephyson mehrmals wiedergekommen sei, wenn auch unregelmäßig, bis sie wieder in andere Umstände gekommen sei.

Befund: Der Uterus schneidet in Höhe beider Rippenbögen ab.

Diagnose: Gravidität Mens. VIII.

Wie Fall I zeigt, bestehen mitunter außer einer Amenorrhoe keine anderen Beschwerden. Die letzte Schwangerschaft lag über 3 Jahre zurück und endete mit einem Abort. Erst jetzt, also nach 3 Jahren, tritt eine Amenorrhoe auf. Da die oben erwähnte Rückbildung der Schwangerschaftszellen in der Hypophyse nach beendeter Schwangerschaft sich über Jahre erstreckt, könnte es sich in diesem Falle um eine unvollkommene Rückbildung handeln, wodurch eine Störung in der Bildung des gonadotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens bedingt sein kann. Natürlich darf man auch

nicht die Möglichkeit einer anderen, erst später auf die Hypophyse einwirkenden Noxe außer Acht lassen. Der Erfolg einer Behandlung mit einem Hypophysenvorderlappenpräparat beweist jedenfalls die Richtigkeit der Annahme, daß es sich bei der Amenorrhoe in diesem Falle um eine hypophysäre Störung handelte. Der Erfolg kann hier durchaus befriedigend sein, wenn man bedenkt, daß die Menses wiederkehrten, und daß es zu einer neuen, normal verlaufenden Schwangerschaft kam.

Fall II.

Frl. S., 25 Jahre alt,
kam in die Ambulanz am 16. 4. 1934. Sie hatte bisher keinen Abort und eine Geburt durchgemacht. Die Geburt war am 19. 3. 1933 normal verlaufen.

Beschwerden: Seit der Geburt waren die Menses nicht wieder aufgetreten. Die Patientin fühlt sich sehr elend, hat keinen Appetit. Treppensteigen kann sie vor Schwäche überhaupt kaum. In letzter Zeit ist sie stark abgemagert.

Befund: Der Uterus ist auffallend klein, anteflektiert, beide Ovarien sind vergrößert.

Therapie: 3 × täglich 1 Tablette Praephyson.

Weiterer Verlauf: Am 12. 6. 34 kommt die Patientin wieder in die Sprechstunde mit der Klage, daß das Praephyson noch nicht gewirkt habe, obgleich sie es 2 Monate lang genommen hatte. Sie fühlt sich schwach und ist sehr nervös.
Leider wurde am 12. 6. nicht gynäkologisch untersucht!

Therapie: 3 × täglich 1 Tablette à 150 M.E.

Weiterer Verlauf: Am 4. 7. kommt die Patientin wieder mit denselben Beschwerden wie am 12. 6. Die Menses waren noch nicht eingetreten.

Befund am 4. 7.: Gravidität Mens. III.—IV.

Weiterer Verlauf: Ende Juli kam es zu einem Spontanabort. Nach dem Abort traten normale Menses im September und Oktober 1934 auf, anschließend kam es zu einer neuen Schwangerschaft.

Nachuntersuchung am 20. 3. 1935: Gravidität Mens. V. Die Patientin fühlt sich viel wohler und ist nicht weiter abgemagert.

Fall II erweckt fast den Eindruck einer Simmonds'schen Krankheit mit den Anzeichen einer beginnenden Kachexie, selbst wenn davon nur einige Symptome voll ausgeprägt sind. Die Patientin machte nicht den Eindruck einer nur leichten Hypophysenvorderlappenstörung. Daß es sich um eine hy-

pophysäre Störung gehandelt haben muß, beweisen die starke Abmagerung und die Amenorrhoe, die durch ein Hypophysenvorderlappenpräparat beseitigt werden konnten. Es muß bald nach begonnener Behandlung zu einer Ovulation mit anschließender Konzeption gekommen sein. Auf die Wirkung des Follikulin, das nach 2 Monaten gegeben wurde, kann der Erfolg nicht zurückzuführen sein, da die Patientin zu der Zeit bereits im 2. Schwangerschaftsmonat stand, was leider durch eine unterlassene Untersuchung nicht rechtzeitig festgestellt wurde. Warum es zum Abort kam, konnte nicht festgestellt werden. Die normalen Menses nach dem Abort und die nach weiteren 3 Monaten eingetretene neue Gravidität zeigen, daß der Erfolg der Behandlung von Dauer war.

Fall III.

Frl. K., 21 Jahre alt,
kommt am 1. 2. 1934 in die Ambulanz. Sie hatte am 26. 9 1933 ihr erstes Kind spontan geboren und bis vor 4 Wochen gestillt, also 3 Monate lang.

Beschwerden: Seit der Entbindung ist die Regel noch nicht aufgetreten und die Patientin fühlt sich matt und ist garnicht leistungsfähig.
Befund: Der Uterus ist klein, retroflektiert.
Diagnose: Laktationsamenorrhoe.
Therapie: Progynon.
Weiterer Verlauf: Am 6. 4. 1934 kommt Frl. K. wieder mit der Klage, daß das Progynon garnicht geholfen habe, obgleich sie es regelmäßig die 2 Monate lang genommen habe. Die Regel sei noch immer nicht gekommen.
Therapie: 3 × täglich 1 Tablette Praephyson.
Weiterer Verlauf: Nach 36 Tabletten Praephyson ist die Regel eingetreten am 17. 4. 34. Die Patientin gibt an, sich wieder sehr wohl zu fühlen. Sie könne wieder all ihre Hausarbeit wie früher machen.

An diesem Fall interessiert besonders, daß die Laktationsamenorrhoe und die übrigen Beschwerden nicht durch das Eierstockhormon zu beeinflussen, geschweige denn zu beheben waren, während auf die Behandlung mit Praephyson hin eine spontane Besserung des Allgemeinbefindens festgestellt werden konnte.

Steinitz und Thau hatten bei ihren ähnlichen Fällen von Amenorrhoe ebenfalls Progynon ohne jeden Erfolg gegeben während sie mit Hypophysenvorderlappenpräparaten eine dauernde Beseitigung der Amenorrhoe erzielen konnten.

Fall IV.

Frau B., 30 Jahre alt,

kam in die ambulante Sprechstunde am 5. 2. 35. Sie hatte bisher 2 Geburten und keinen Abort durchgemacht. Die letzte Geburt war im Jahre 1930! Die letzte Regel war am 28. 1. 1935 aufgetreten.

Beschwerden: Seit der letzten Geburt, also seit über 4 Jahren, hat die Patientin wenig und selten Regelblutung, nur einen Tag lang. Sie klagt außerdem über Kopfschmerzen, Kreuzschmerzen, Schwindelanfälle, Schlaflosigkeit.

Befund: Der Uterus ist anteflektiert, derb.

Therapie: Praephyson, tägl. 1 Injektion subkutan. 3 Wochen lang.

Weiterer Verlauf: Nach der Behandlung gab die Patientin an, daß die Kopfschmerzen und der Schlaf gebessert seien, daß die Schwindelanfälle aber noch bestünden. Die Menses bleiben schwach. Die Patientin fühlt sich aber im ganzen wohler.

Am 25. 4. 1935: Frau B. kommt wieder in die Sprechstunde mit der Klage, daß die Beschwerden jetzt wieder genau so vorhanden seien wie vor der Behandlung. Dazu komme in letzter Zeit noch eine starke Gewichtszunahme.

Therapie: 3 × täglich 1 Tablette Praephyson. Also diesmal eine Verabreichung per os!

Weiterer Verlauf: Am 6. 6. 1935 kommt die Patientin wieder und bietet ein völlig verändertes Bild: Die Menses sind regelmäßig, aber schwach, die Kopfschmerzen und Schwindelanfälle sind restlos verschwunden. Das Allgemeinbefinden ist wesentlich gebessert.

Fall IV zeigt wieder eine Reihe typischer Beschwerden, die die Oligomenorrhoe begleiten. Hier liegt die letzte Geburt 5 Jahre zurück, und die Beschwerden, die danach aufgetreten waren, bestanden nach 5 Jahren noch. Hier wurde die Behandlung per injectionem durchgeführt. Der Erfolg war kein anderer als per os. Dieser Fall weist darauf hin, daß wohl eine relativ starke Schädigung des Hypophysenvorderlappens vorliegen muß, zumindest eine durch Hormontherapie auf die Dauer unbeeinflußbare Störung, da sich das Befinden der Patientin während der Behandlung wohl gebessert hat, aber nach beendeter Kur wieder in den alten Zustand zurückfiel. Auf die Oligomenorrhoe hat die Therapie hier überhaupt keinen Einfluß gehabt. Vielleicht wäre dies hier einer der Fälle, für die Reye eine dauernde Substitutionstherapie vorschlug, da die Hypophyse auf die Dauer nicht mehr fähig ist, den Hormonbedarf des Organismus an Hypophysenvorderlappenhormon zu decken.

Fall V.

Frau M., 26 Jahre alt,
kam am 16. 8. 1934 in die Ambulanz. Bisher hatte sie 2 Geburten und keinen Abort durchgemacht, die letzte Geburt war im März 1934.

Beschwerden: Frau M. leidet seit der ersten Geburt an Kopfschmerzen, Rückenschmerzen u. Gewichtszunahme. Sie wiegt jetzt 238 Pfd.

Therapie: 3 × täglich 1 Tablette Traephyson.

Weiterer Verlauf: Nach 4 Wochen sind die Kopf- und Rückenschmerzen völlig verschwunden, aber die Adipositas hat sich nicht geändert.

Die Frau leidet unter der starken Adipositas von 238 Pfd. Im Anfangsstadium der Simmonds'schen Krankheit ist diese Adipositas bekannt. Sicher gibt es Fälle, die in diesem Anfangsstadium dauernd verharren, bei denen vielleicht eine nur teilweise Schädigung des Hypophysenvorderlappens vorliegt. Warum die anderen Beschwerden verschwinden und die Fettsucht nicht, ist noch nicht geklärt. Die Erfahrung, auch an anderen Fällen, lehrte, daß die Adipositas durch den Hypophysenvorderlappenextrakt nicht angreifbar ist.

Fall VI.

Frau E., 29 Jahre alt,
kam in die Sprechstunde am 23. 8. 1934. Bisher hatte sie 2 Geburten durchgemacht. Die letzte Geburt war im Jahre 1929. Die Menses waren immer regelmäßig.

Beschwerden: Seit der ersten Entbindung hat Frau E. Kopfschmerzen und Schwindelanfälle, die sie über die zweite Entbindung hinaus bis heute noch hat. Außerdem klagt sie über Appetitlosigkeit, Übelkeit, Haarausfall und über eine starke Gewichtsabnahme seit einem Jahr von 146 Pfd. auf 118 Pfd.

Befund: Der Uterus zeigt normale Verhältnisse.

Diagnose: Hypophysäre Spätstörung post partum, obgleich die letzte Entbindung 5 Jahre zurückliegt.

Therapie: 3 × täglich 1 Tablette Praephyson.

Weiterer Verlauf: Am 27. 11. 34, also 3 Monate später, gab die Patientin ab, daß die Schwindelanfälle zwar besser seien, aber die übrigen Beschwerden seien noch immer dieselben. Daraufhin erfolgte die Aufnahme in die Klinik, um der Patientin Praephyson per injectionem verabreichen zu können. Sie bekam 5 Injektionen subkutan.

Am 29. 1. 35, wieder 2 Monate später, kam Frau E. zur Kontrolle wieder in die Sprechstunde. Sie hatte nur sehr wenig Beschwerden, keine weitere Gewichtsabnahme und fühlte im Allgemeinen eine bedeutende Besserung.

Nachuntersuchung am 5. 6. 1935: Die Patientin hatte inzwischen draußen vom Arzt nochmals Praephyson per os bekommen.
Die Menses waren weiterhin regelmäßig, es bestanden keine Kopfschmerzen, keine Schwindelanfälle, keine Appetitlosigkeit, keine Übelkeit und kein Haarausfall mehr. Die Patientin fühlte sich subjektiv viel wohler.

Während bei Fall V eine Adipositas im Vordergrund stand, zeigt hier dieser Fall einen Symptomenkomplex, bei dem die starke Gewichtsabnahme von 28 Pfd. innerhalb eines Jahres bei vollkommen erhaltenem Menstruationszyklus die Hauptrolle spielt. Obgleich die letzte Entbindung bereits 5 Jahre zurücklag, trat im letzten Jahre erst eine zunehmende Verschlechterung des Zustandes ein. Daß eine Schädigung der Hypophyse in irgendeiner Form vorgelegen haben muß, geht daraus hervor, daß die Beschwerden durch Praephyson gebessert, ja sogar beseitigt wurden. Die rapide Verschlechterung des Zustandes im letzten Jahr legt den Gedanken nahe, daß sie durch Rückbildungsstörungen der Hypophyse verursacht wurden, da die Beschwerden bereits nach der ersten Entbindung aufgetreten sind und die Patientin damit in eine neue Gravidität kam, die die bereits in ihrer Funktion gestörte Hypophyse von Neuem stark beanspruchte. Die Behebung der Beschwerden kann durchaus zufriedenstellen, wenn man bedenkt, in welch relativ kurzer Zeit die Zeichen einer beginnenden Kachexie zurückgegangen sind.

Fall VII.

Frau D., 31 Jahre alt,
kam am 2. 11. 1934 in die Sprechstunde. Sie hatte die 2. Entbindung im Januar 1934 durchgemacht. Die Menses waren regelmäßig.

Beschwerden: Frau D. klagte über heftigste Kopfschmerzen und Herzbeschwerden seit der letzten Geburt.

Befund: Große Frau, sehr gut entwickeltes Fettpolster, leichter Exophthalmus, deutliche Vergrößerung der Schilddrüse, allerdings mehr eine diffuse Verdickung des Halses. Das ganze Bild macht nicht den Eindruck einer Hypophysenvorderlappenstörung, sondern vielmehr den einer Hyperthyreose.

Therapie: Trotzdem wurde ein Versuch mit Praephyson 3 × täglich 1 Tablette gemacht.

Weiterer Verlauf: Da die Patientin außerhalb wohnte, gab sie nur schriftliche Nachricht über ihr Befinden. Am 20. 11. 1934, also 18 Tage später schrieb sie: „Schon nach 3 Tagen wurden die Kopfschmerzen

bedeutend weniger, und nach einer Woche schwanden sie ganz. Selbst nach einigen besonders anstrengenden Tagen, an denen ich früher so sehr unter quälenden Kopfschmerzen gelitten habe, war ich ganz frei davon, was für mich eine unbedingt erhöhte Leistungsfähigkeit bedeutet."

Auf eine schriftliche Anfrage nach ihrem Ergehen gibt sie am 29. 7. 1935 folgende Antwort: „Von Anfang November vorigen Jahres bis Mitte Januar habe ich die Praephyson-Tabletten einige Wochen täglich, dann nach Bedarf, genommen. Sie halfen mir gegen meine Kopfschmerzen sehr gut." Weiter schreibt sie, daß sie dann zwei aufeinanderfolgende Rippenfellentzündungen bekam und dazu eine Verschlimmerung ihres Basedow. Durch monatelange Behandlung mit Röntgenstrahlen besserte sich ihr Basedow, aber die Kopfschmerzen seien wieder quälend gewesen. „Daher fing ich auch Ende Mai wieder an, als einzigstes Medikament das Praephyson zu nehmen. Allerdings nehme ich es nicht täglich und regelmäßig, sondern nur bei Bedarf 1 Tablette, manchmal Tag auf Tag, manchmal auch nur jeden 2. Tag. Ich spürte jedesmal, daß die Tablette mir hilft — und deswegen greife ich auch immer wieder zu diesem Mittel. Allerdings ist die Wirkung immer nur momentan."

Wir sehen hier ein eigenartiges Krankheitsbild vor uns. Nach der 2. Entbindung traten Kopfschmerzen auf, und es bildete sich ein Basedow aus. Es ist sehr interessant, daß die Kopfschmerzen durch ein Hypophysenvorderlappenpräparat beeinflußt sind, während sie nach einer Behandlung des Basedow, also des im Vordergrund stehenden Leidens, nicht verschwanden. Allein diese Tatsache spricht dafür, daß die Kopfschmerzen nicht durch die Schilddrüsenstörung hervorgerufen werden. Es erhebt sich die Frage, ob hier eine Störung in den Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse den Basedow hervorgerufen haben kann. Die oben erwähnten Tierexperimente von Jonas und von Loeser zeigten, daß die Schilddrüse nach vermehrter Zuführung des Hypophysenvorderlappenextraktes anatomische und physiologische Veränderungen aufweist. Die Fälle von Falta und Maresch, die ebenfalls bereits erwähnt wurden, zeigten am Menschen ein gleichzeitiges Befallensein mehrerer innersekretorischer Organe, was auf deren engen Zusammenhang hinwies. Trotz dieser Anhaltspunkte muß die Frage offen bleiben, ob es sich hier um eine Störung des Hypophysenvorderlappens in der Bildung des thyreotropen Hormons und einen dadurch

sekundär entstandenen Basedow oder um eine gleichzeitige Erkrankung beider Organe handelt. Der ebenfalls enge Zusammenhang der innersekretorischen Organe mit dem vegetativen Nervensystem ist dabei nicht außer Acht zu lassen. Doch läßt sich auch darüber nichts Genaues sagen.

Auffallend ist an diesem Fall, daß die Patientin immer davon spricht, die Praephyson-Tabletten „nach Bedarf" zu nehmen, und daß sie weiter das subjektive Gefühl hat, mit einer Tablette eine sofortige Besserung ihrer Kopfschmerzen erzielen zu können. Diese Erscheinung steht im Gegensatz zu allen anderen Erfahrungen, daß eine so prompte Wirkung mit einer Tablette sonst nie beobachtet wurde.

Fall VIII.

Frau Z., 35 Jahre alt,

kam am 20. 1. 35 in die Sprechstunde. Sie hatte bisher 2 Geburten durchgemacht, die letzte am 28. 9. 1934, das Kind wurde von ihr 4 Wochen gestillt.

Beschwerden: Seit der letzten Geburt waren die Menses noch nicht wieder aufgetreten. Frau Z. klagt über viele Beschwerden, deren objektive Schilderung durch den Ehemann u. a. so lautet: „Ab Mitte November (also 3 Monate nach der Entbindung) täglich Schwindelgefühl, Schwarzwerden vor den Augen, Appetitlosigkeit, Schlappigkeit in den Gliedern. Großes Angstgefühl, das plötzlich kam, kalter Schweißausbruch, Gefühl, der Hals würde zugedrückt, kurze Zeit starkes Herzklopfen, Zittern der Glieder. Ab Neujahr traten zu diesen Erscheinungen sehr starke Kopfschmerzen und Sausen im Kopf hinzu; dazu nachts kaum Schlaf und sehr quälende Träume, morgens Würgen und Brechgefühl, Angst, den Verstand zu verlieren, heißes Hochsteigen vom Leib zum Herzen und Kopf, immer starkes Druckgefühl im Hals. Sehr große Unruhe, Niedergeschlagenheit, Interesselosigkeit, Patientin hat das Gefühl, als ob im Kopf etwas taub wäre. Nach Einnahme von Dijodthyrosin 3 × täglich 1 Tablette ist der Druck im Hals größer."

Weiterer Verlauf: Die Patientin wurde daraufhin der Nervenklinik überwiesen, um festzustellen, ob eine Nervenerkrankung vorläge.

Befund: Dort stellte man auch einen gewissen Grad von Thyreotoxikose fest, dazu einen depressiven Verstimmungszustand, der zur Schilddrüsenstörung paßt. Sehnenreflexe lebhaft, keine Pyramidenbahnsymptome.

Daraufhin wurde eine Abbauprobe im Harn gemacht. Diese ergab eine Erhöhung für Keim-

drüsenwerte und für Hypophysenvorderlappen, eine geringgradige Erniedrigung für Corpus luteum, aber kein Anzeichen für Hyperthyreoidismus.

Therapie: 3 × täglich 1 Tablette Praephyson + Brosedan.

Weiterer Verlauf: Am 3. 3. 1935 (reichlich 2 Monate später) schreibt der Ehemann: „. . . daß meine Frau das von Ihnen verordnete Praephyson genommen hat und es ihr wieder besser geht. Die Ihnen damals geschilderten Zustände sind schon seit längerer Zeit ausgeblieben, auch zeigt meine Frau wieder mehr Interesse, kann besser schlafen und essen. Auch bekommt meiner Frau das Brosedan sehr gut . . .". „Ich glaube nicht, daß ich mit meiner Frau nochmals zu Ihnen kommen muß . . ."

Auf Anfrage nach dem Befinden antwortet der Ehemann am 1. 8. 1935: „Meiner Frau geht es bedeutend besser, auch sind die Kopfschmerzen längst nicht mehr so stark. Allerdings tritt ab und zu doch noch das Schwindelgefühl und das Schwarzwerden vor den Augen auf. Vielleicht wäre auch meine Frau wieder ganz auf der Höhe, wenn sie damals noch länger Praephyson genommen hätte. Jedenfalls ist der heutige Zustand mit dem damaligen nicht zu vergleichen."

Die Amenorrhoe muß wohl verschwunden sein, da sie unter den Beschwerden nicht mehr genannt wurde.

Interessant ist an diesem Fall, daß das Krankheitsbild dem einer gewissen Thyreotoxikose entsprach, und daß man außer der Amenorrhoe keine weiteren Anhaltspunkte für eine Störung des Hypophysenvorderlappens hatte. Man könnte sich vorstellen, daß die Störungen der Schilddrüse und des Ovars mit denen der Hypophyse im Zusammenhang standen, oder sogar durch eine Störung der Hypophyse verursacht waren. Es ist eigenartig, daß die Abbauprobe im Harn keine Anhaltspunkte für eine Thyreotoxikose gab, sondern eine erhöhte Ausscheidung von Hypophysenvorderlappenhormon herausstellte. Ob es sich hier um eine Schilddrüsenstörung auf Grund mangelnder oder zu reichlicher Absonderung der thyreotropen Substanz der Hypophyse handelt, muß dahingestellt bleiben. Jedenfalls gingen die Schilddrüsenbeschwerden nach der Verabreichung von Praephyson zurück. Diese grundlegende Besserung im Zustand der Patientin kann nicht gut nur auf die Wirkung des lange genommenen Brosedan zurückzuführen sein. Wenn die Besserung auch nicht allein auf das Praephyson zurückzuführen sein wird, so ist damit wohl nicht zuviel gesagt, wenn man dem Praephyson zumindest einen

Anteil an der Besserung zuspricht. Wegen der Kürze der Behandlung und der Kürze der seit der Erkrankung verstrichenen Zeit kann man in diesem Fall nicht sagen, ob es gelingen würde, die Patientin vollständig zu heilen.

Nach der Darstellung dieser besonders typischen und verschiedenen Krankheitsbilder will ich nun eine zusammenfassende Besprechung aller der Fälle anschließen, die wir zu beobachten und zu behandeln Gelegenheit hatten, und die ich zur besseren Übersicht in einer Tabelle mit den häufigsten Beschwerden und den sonst noch in Frage kommenden Gesichtspunkten zusammengefaßt habe.

Man kann zunächst bezüglich der Symptome eine grobe Einteilung in zwei Gruppen vornehmen:

1.) Die Erscheinungen sind mit einer Störung des Menstruationszyklus (Amenorrhoe, Oligomenorrhoe) verbunden,
2.) Die Erscheinungen treten bei normalem Menstruationszyklus auf.

Von den 21 Fällen wiesen 14 eine *Störung des Menstruationszyklus* auf; davon hatten 10 eine Amenorrhoe und 4 eine Oligomenorrhoe. Andere Zyklusstörungen wurden im Zusammenhang mit diesen der Simmonds'schen Krankheit ähnlichen Beschwerden nicht beobachtet. Die restlichen 7 Fälle zeigten einen normalen Menstruationszyklus. Wenn auch fast zwei Drittel der 21 Patientinnen über menstruelle Störungen zu klagen hatten, so sieht man doch, wieviele Krankheitsbilder es verhältnismäßig bei hypophysären Störungen gibt, bei denen die enge Beziehung zwischen Hypophyse und Ovar durch keine oder nur geringe Ausfälle von Seiten der Hypophyse gestört ist.

Die nächst den Zyklusstörungen weit häufigsten Beschwerden waren die *Kopfschmerzen* mit 13 von 21 Fällen. Eine Erklärung hierfür, wie für das Auftreten von Kopfschmerzen bei hypophysären Störungen überhaupt, läßt sich nicht geben. Wir wissen nur, daß sie oft bald nach der Entbindung auftreten und die Frauen entsetzlich durch ihre Hartnäckigkeit quälen können. Die Primipara sowie die Multipara werden wahllos davon befallen, auch ist es gleich, ob ein gestörter Menstruationszyklus vorliegt oder nicht. Zwar traten sie häu-

figer bei normalem Zyklus auf; von den 13 Fällen mit Kopfschmerzen hatten 9 keine Zyklusstörungen.

Zahlenmäßig an dritter Stelle mit 11 von 21 Fällen steht die *Mattigkeit*, die zu völliger Leistungsunfähigkeit führen kann. Die Patientinnen klagen immer wieder darüber, daß sie ihre gewohnte Arbeit nicht mehr ausführen können, ihre Glieder seien „wie zerschlagen". Auch darüber klagen wieder ohne Unterschied die Frauen mit gestörtem und normalem Menstruationszyklus. In 7 von 9 Fällen waren sie mit Kopfschmerzen verbunden.

Die *Schwindelanfälle* sind mit 8 auch noch relativ häufig. Hier fällt auf, daß alle 8 mit Kopfschmerzen und 6 mit Mattigkeit verbunden auftreten.

Kreuzschmerzen waren in 5 Fällen vertreten, 4 davon in Verbindung mit Kopfschmerzen.. Doch traten auch sie ganz unabhängig vom gestörten oder normalen Menstruationszyklus auf.

Eine übermäßige *Gewichtszunahme* wiesen 5 Fälle auf. Es wäre kein anderes Symptom zu nennen, das öfter mit der Fettsucht kombiniert erschienen wäre. Frauen mit und ohne Zyklusstörung, die Primipara sowohl als die Multipara werden von der Fettsucht heimgesucht. Als Begleiterscheinungen sahen wir abwechselnd Kopfschmerzen, Haarausfall, Schwindelanfälle.

Starke *Gewichtsabnahme* sahen wir in 3 Fällen, also in immerhin über 14% aller Fälle. Es verlautet aber von Seiten der Patientinnen nichts, ob der Abmagerung eine stärkere Gewichtszunahme, wie bei der echten Simmonds'schen Krankheit häufig, vorausgegangen sei. Befallen werden von der Magersucht gleichfalls Frauen mit und ohne gestörten Menstruationszyklus, die Primipara und die Multipara.

Die 4 Fälle starker *Nervosität* fallen alle mit Zyklusstörungen zusammen und erklärlicherweise auch mit Schlaflosigkeit. Nach Angabe der Patientinnen muß ihre Nervosität oft quälend sein. Trotz ihrer Mattigkeit finden sie keine rechte Ruhe, woraus sich die schlechte Stimmung, die sich der Patientinnen bemächtigt, oft erklären läßt.

Zu regelrechten *Depressionen* war es in Fällen gekommen, wovon 2 eine Zyklusstörung aufwiesen. In keinem Fall traten sie ohne sonstige Beschwerden auf. Es fragt sich nun, ob diese Verstimmungen primär als direkte Folgeerscheinung

einer hypophysären Störung oder sekundär aus dem ganzen unbefriedigenden Zustand des körperlichen Unbehagens heraus entstanden sind, zumal wenn eine familiäre Belastung in Frage kommt, wie bei einem der 3 Fälle.

Besonders interessant sind die beiden Fälle, bei denen anscheinend eine reine *Schilddrüsenstörung* vorliegt, die aber untereinander in ihren Erscheinungen wieder sehr verschieden sind. Während in dem einen Fall die Patientin über eine Fülle von Beschwerden zu klagen hatte, handelte es sich in dem andern Fall um eine Schilddrüsenstörung, bei der als einzigste Begleiterscheinung unerträgliche Kopfschmerzen im Vordergrund standen.

Haarausfall war in 5 Fällen, *Zahnkaries* in 2 Fällen willkürlich aufgetreten. Betrachtet man den zahlenmäßigen Unterschied zwischen Haarausfall und Zahnkaries, dann müßte man danach annehmen können, daß sich ein Haarausfall leichter oder vielleicht schneller einstellt.

Stellen wir nun zusammenfassend eine Betrachtung darüber an, welche verschiedenen Beschwerden häufig untereinander kombiniert auftreten, so läßt sich etwa folgendes sagen: Die Zyklusstörungen treten im allgemeinen mit den verschiedensten Beschwerden kombiniert oder ganz allein auf; eine Regel über bestimmte Kombinationen läßt sich dabei nicht aufstellen. Dagegen war in mehreren Fällen das Auftreten gewisser gleicher Kombinationen von Beschwerden festzustellen: Kopfschmerzen — Mattigkeit (7 Fälle); Kopfschmerzen — Schwindelanfälle (8 Fälle); Kopfschmerzen — Kreuzschmerzen (4 Fälle); Schwindelanfälle — Mattigkeit (6 Fälle).

Das *Alter* der Patientinnen bewegt sich relativ in weiten Grenzen. Während wir schon eine 19 Jährige, die zum erstenmal geboren hatte, mit Amenorrhoe, Kopfschmerzen und Haarausfall die Sprechstunde aufsuchen sahen, konnten wir andererseits eine 43 Jährige beobachten, die über ähnliche Beschwerden zu klagen hatte und davon durch Behandlung befreit werden konnte, sodaß ihre Beschwerden nicht als klimakterisch zu bezeichnen waren. Dazwischen waren ungefähr alle Jahrgänge vertreten, wenn auch der Durchschnitt bei 30 Jahren liegt. Daraus ersehen wir, daß keineswegs ein bestimmtes Alter von diesen Erscheinungen bevorzugt wird, sondern daß die geschlechtsreife Frau, solange sie Schwan-

gerschaften durchmacht, diesen pathologischen Vorgängen ausgesetzt ist.

Eine weitere Frage war die, ob wir diese Erscheinungen zahlenmäßig *häufiger bei der Primipara oder der Multipara* auftreten sahen. Aus der Tabelle geht hervor, daß die Primipara nur in einem Drittel aller Fälle unter den oben beschriebenen Beschwerden zu leiden hat, während man die Multipara in zwei Dritteln der Fälle verzeichnet findet. Falls dies Ergebnis nicht auf einem Zufall beruht, könnte man aus dieser Tatsache schließen, daß zu diesen Störungen die bereits erwähnte unzweckmäßige Rückbildung der Hypophyse nach einer Schwangerschaft Anlaß gibt. Da die Schwangerschaftsveränderungen in der Hypophyse bei der Multipara im Gegensatz zu denen der Primipara gesteigert und auch nach der Entbindung noch vorhanden sind und erst mehrere Jahre nachher sich völlig zurückbilden, erscheint es durchaus einleuchtend, daß die höhere Prozentzahl der Multipara durch die größere Möglichkeit einer Rückbildungsstörung der Hypophyse, zumal wenn die Geburten rasch aufeinander gefolgt sind, ihre Erklärung findet.

Weiter wurden die Fälle daraufhin erforscht, ob die Störung *nach einem Abort oder einem Partus* aufgetreten ist. Unter den 21 Fällen war nur einer, bei dem ein Abort voraufgegangen war. Es ist natürlich nicht zu entscheiden, ob die hier aufgetretenen Störungen tatsächlich auf den Abort zurückzuführen sind, da es sich um eine Multipara handelte, deren Hypophyse also schon stärkere Umbildungsprozesse durchgemacht hatte und sich wahrscheinlich noch im letzten dieser Prozesse befand, als die letzte Schwangerschaft begann. Man kann annehmen, selbst wenn diese Schwangerschaft ein frühes Ende nahm, daß die Hypophyse bereits stark verändert war und im Verlauf ihrer Rückbildungsperiode Anlaß zu Störungen gab. Andererseits darf man auch hier nicht die Nekrose und ihre Entstehung durch Embolien oder Thrombosen im Wochenbett außer Acht lassen. Es könnten sich vielleicht geringe Schädigungen, die an der Hypophyse im letzten Wochenbett entstanden und ohne klinische Erscheinungen geblieben waren, durch den erneuten Umbildungsprozeß, der allerdings zeitig durch den Abort unterbrochen wurde, jetzt geltend machen. Jedenfalls zeigt uns auch dieser Fall, daß eine Schwangerschaft voraufgegangen ist, und es ist bis jetzt

kein Fall bekannt geworden, bei dem nur ein Abort und keine vor dem Abort liegende Entbindung voraufgegangen wäre.

Der Zeitpunkt des Auftretens dieser Störungen variiert stark. In vielen Fällen entwickelten sich die Beschwerden sofort nach einer Entbindung, in anderen Fällen zur Zeit des Abstillens, während wieder andere die Störungen erst nach Jahren bekamen. Die Kopfschmerzen pflegen häufig in den ersten Tagen nach der Entbindung einzusetzen, während eine Amenorrhoe sich erst nach dem Abstillen besonders bemerkbar macht; aber auch die Amenorrhoe tritt mitunter erst nach Jahren auf. Die übrigen Erscheinungen stellen sich meist bald nach den ersten ein oder mit diesen zu gleicher Zeit. Wie wir aus der Tabelle ersehen, traten in einem Fall die Störungen erst 4 Jahre nach der letzten Entbindung auf. Natürlich ist in solchen Fällen der Beweis schwer zu erbringen, ob es sich tätsächlich um Störungen handelt, die durch die letzte Geburt hervorgerufen sind. Man kann es nur daraus schließen, daß nach allen bisher gemachten Beobachtungen diese Erscheinungen eben nur bei Frauen, die schon geboren haben, aufzutreten pflegen. Eine Besserung des Zustandes ohne Behandlung trat in keinem Falle ein; waren die Beschwerden einmal da, dann blieben sie gleich stark oder verstärkten sich sogar.

Wie lange bestanden die Beschwerden vor Beginn der Behandlung? Diese Frage erscheint deswegen wichtig, um sich ein Bild über den Charakter, bzw. eine Progredienz der Störungen machen zu können. Man ist mitunter erstaunt, wie lange die Patientinnen sich oft mit ihren Beschwerden herumquälen, ohne zum Arzt zu gehen. Handelt es sich um eine Amenorrhoe, dann lassen die Frauen im Höchstfall ein paar Monate hingehen. Liegt aber nur eine Oligomenorrhoe oder gar keine Störung des Menstruationszyklus vor, sondern die Frauen haben nur Beschwerden wie Kopfschmerzen und Schwindelanfälle, dann lassen sie oft Jahre darüber vergehen, bis sie ärztliche Hilfe aufsuchen. Unter den 21 Fällen waren allein 8 Frauen, bei denen die Dauer der Beschwerden nach Jahren zählte, sogar bis zu 6 Jahren. Daß die Erscheinungen sich in Jahren nicht wesentlich verschlimmerten, meist sogar die gleichen blieben, zeigt, daß es sich nicht um die echte Simmonds'sche Krankheit mit ihrer Progredienz handelt, obgleich eine Ähnlichkeit der Symptome zwischen beiden Krankheitsbildern unverkennbar ist.

Wegen der Ähnlichkeit mit der Simmonds'schen Krankheit wurde aus den Beschwerden auf eine Funktionsstörung des Hypophysenvorderlappens geschlossen und deswegen in allen Fällen eine *Therapie* mit einem Hypophysenvorderlappenpräparat eingeleitet. Als das wirksamste Präparat erwies sich das Praephyson, das dann auch in allen Fällen angewandt wurde. Da es sich mehr oder weniger doch um leichtere Fälle von hypophysären Störungen handelte, wurde das Praephyson nicht in so hohen Dosen gegeben, wie z. B. Suchier es bei einem Fall der echten Simmonds'schen Krankheit anwandte. Er gab Praephyson per injectionem und per os gleichzeitig: 2 Wochen täglich 2 mal 1 ccm per inj. und 3 mal täglich 2 Tabletten, in weiteren 2 Wochen täglich 1 Injektion und 3 mal täglich 1 Tablette. Damit erzielte er eine rasche Besserung. In unseren leichteren Fällen bewährte sich eine entsprechend niedrigere Dosierung: 3 × täglich 1 Tablette. Da die Behandlung unserer Fälle fast ausschließlich ambulant erfolgte, wäre eine Behandlung mit Injektionen schwer durchführbar gewesen. Es ist schon viel erreicht, wenn man die Patientinnen wenigstens zum regelmäßigen Einnehmen von Tabletten bewegen kann. In drei Fällen wurde auch von den subcutanen Injektionen Gebrauch gemacht, in der Absicht, eine bessere Wirkung herbeizuführen. Der Erfolg lehrte, daß in der Wirkung kein Unterschied zwischen der Verabreichung per os und per injectionem besteht. Über die Wirksamkeit von Praephyson teilte Louros seine Erfahrungen mit, daß eine orale Verabreichung ganz unwirksam sei. Am besten sei die intramuskuläre Injektion. Dieser Ansicht stehen unsere Erfahrungen gegenüber, daß wir im Praephyson ein Mittel besitzen, das, per os angewandt, in leichten Fällen von hypophysären Störungen recht gute Erfolge erzielen kann.

Über *die Dauer der Behandlung bis zur Wirkung* läßt sich natürlich kein genaues Maß angeben. Nur in den Fällen mit Störungen des Menstruationszyklus läßt sich insofern Genaueres sagen, als man die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Eintritt der normalen Menses angeben kann. Hingegen kann man nie sagen, daß die anderen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Haarausfall usw. dann und dann aufgehört hätten. Sie werden geringer und verschwinden schließlich ganz. Wenn hier über die Dauer der Behandlung bis zu einer

Wirkung etwas ausgesagt werden soll, dann kann man als Anhaltspunkt nur den Tag bezeichnen, an dem die Patientinnen wieder in die Sprechstunde kommen und aussagen, daß es ihnen besser geht, oder daß ihre Beschwerden bereits verschwunden sind. Die Dauer ist individuell verschieden und richtet sich weder nach der Länge der Zeit, während der die Beschwerden bestanden haben, noch nach der Anzahl oder Intensität der Beschwerden; auch ist es gleichgültig, ob es sich um eine Primipara oder um eine Multipara handelt, ob die Beschwerden mit oder ohne Zyklusstörung aufgetreten sind. Errechnet man aus diesen Zeitangaben den Durchschnitt, dann kommt man auf eine Zeit bis zu einer Wirkung von 5 Wochen. Die kürzeste Zeit war in 2 Fällen von Amenorrhoe eine Woche. In dem einen Fall bestand die Amenorrhoe seit der Geburt über 4 Monate und in dem anderen Fall über 7 Monate. Man könnte hier einwenden, daß die Menstruation auch ohne die Behandlung gekommen sein kann. Interessant ist nur die Tatsache dabei, daß die begleitenden Beschwerden wie Kopfschmerzen, Mattigkeit, Nervosität, Schlaflosigkeit usw. gleichzeitig verschwanden. Als längste Zeit brauchte eine Patientin 3½ Monate, bis sie von ihren Beschwerden befreit war.

Irgendeinen Erfolg der Behandlung mit Praephyson sahen wir in allen 21 Fällen. Wie die Tabelle zeigt, versagte die Behandlung wohl bei verschiedenen Beschwerden. Die Amenorrhoe konnte in allen Fällen behoben, in einem Fall zumindest in eine Oligomenorrhoe verwandelt werden. Die Wirkung auf die übrigen Beschwerden war wieder verschieden. Die Beschwerden, die bei einigen Frauen zuerst und auch restlos schwanden, blieben bei anderen bestehen.

Auf eine bestehende Olimenorrhoe wurde von 4 Fällen in 2 Fällen kein Einfluß ausgeübt. Dagegen wurde die Oligomenorrhoe in einem anderen Fall beseitigt, während alle anderen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Haarausfall, Gewichtszunahme, Appetitlosigkeit, Nervosität, Schlaflosigkeit nicht zu beeinflussen waren.

Seltsamerweise waren in 3 Fällen gerade die Kopfschmerzen, die in den anderen Fällen fast immer zuerst schwanden, nicht beeinflußbar.

Als völlig *unangreifbar* in jedem Falle zeigte sich die Fettsucht. Magistris hat zwar ein Fettstoffwechselhormon

des Hypophysenvorderlappens nachgewiesen. Die Steigerung des Acetonkörpergehaltes im Blute von Kaninchen diente ihm als Test. Das Hormon sei weitgehend in seinen Eigenschaften mit der genitalwirksamen Komponente des Vorderlappens übereinstimmend, doch sei es nicht mit diesem und dem Wachstumshormon identisch. Anselmino und Hofmann beobachteten eine vermehrte Fettzersetzung im Blut nach Hypophysenvorderlappeninjektionen. Es ist aber erstaunlich, daß die Fettsucht, die gleichzeitig mit anderen durch Hypophysenvorderlappenhormonen beeinflußbaren Störungen auftritt, sich in diesen Fällen jeder Hormontherapie gegenüber resistent erweist. Selbst eine kombinierte Therapie von Hypophysenvorderlappen- und Schilddrüsenpräparaten blieb ohne jeden Erfolg.

Um festzustellen, ob die Behandlung mit Praephyson imstande ist, einen *Dauererfolg* zu erzielen, wurden diese Patientinnen alle zur Nachuntersuchung bestellt oder um eine schriftliche Auskunft über ihr Befinden gebeten. Es lagen mehrere Monate bis zu einem Jahr zwischen der Behandlung und der Nachuntersuchung. Leider haben nur 9 Frauen darauf reagiert, sind in die Sprechstunde gekommen, oder haben schriftliche Auskunft gegeben. Von diesen 9 Frauen konnten 6 einen tatsächlichen Dauererfolg aufweisen. Die Menses sind regelmäßig, und die Beschwerden sind nach Beendigung der Behandlung mit Praephyson nicht wiedergekommen. 3 davon sind sogar bald in eine neue, normal verlaufende Gravidität gekommen. In 1 Fall kam es bald nach Abschluß der Behandlung zu einem absoluten Rückfall in den Zustand, wie er vor Beginn der Behandlung gewesen war. Bei einer anderen Frau trat nach Abschluß der Behandlung die bereits behobene Oligomenorrhoe wieder auf, während die anderen Beschwerden wie Kopfschmerzen und Schwindelanfälle restlos verschwunden und nicht wiedergekommen sind. Louros hat bei hypophysär bedingter Amenorrhoe auch mit Praephyson behandelt, konnte aber in keinem Fall einen Dauererfolg nach beendeter Behandlung verzeichnen. Dem stehen unsere Erfahrungen gegenüber, daß die Amenorrhoe nach Entbindungen für dauernd mit Praephyson beseitigt werden kann.

Wie ein Dauererfolg bei der Behandlung hypophysärer Störungen zu erklären ist, muß unentschieden bleiben; vielleicht ruft die Hormontherapie eine Umstimmung im ganzen

Organismus hervor, wodurch die Hypophyse günstig beeinflußt wird.

Wenn wir zum Schluß noch einmal auf die Krankheitsbilder im Gesamten zurückblicken, dann kann man sagen, daß die Beschwerden durchaus Ähnlichkeit mit denen der Simmonds'schen Krankheit haben, dieser aber in manchen Erscheinungen nicht ganz entsprechen. Die Beschwerden traten alle in kürzerer oder längerer Zeit nach Geburten ein, aber auch nach solchen Geburten, die vollkommen normal ohne größere Blutungen oder Nachblutungen verlaufen waren. Diese Feststellung ist deswegen von Bedeutung, weil bei der echten Simmonds'schen Krankheit eine Nekrose des Hypophysenvorderlappens durchweg nach Geburten mit starkem Blutverlust und langem Krankheitslager entsteht. Wesentlich ist, daß im Gegensatz zur echten Simmonds'schen Krankheit von einer nennenswerten Progredienz der Beschwerden keine Rede sein kann, wodurch die Prognose eine relativ günstigere ist.

Daß es sich in unseren Fällen wie bei der Simmonds'schen Krankheit um eine Hypofunktion des Hypophysenvorderlappens, nur in geringerem Ausmaß, handelt, dürfte durch die Erfolge mit einer Therapie mit Hypophysenvorderlappenpräparaten so gut wie bewiesen sein.

Genaues über die Ursachen dieser Störungen wissen wir nicht, da wir bis jetzt über keine Sektionsbefunde solcher Fälle verfügen, und weil die Zusammenhänge der endokrinen Drüsen untereinander und damit ihre Störungserscheinungen noch nicht restlos geklärt sind.

Warum einige der Beschwerden nicht auf die Therapie mit Hypophysenvorderlappenextrakt reagieren, ist schwer zu sagen, es liegen da sicher tiefere, noch unbekannte Ursachen und Zusammenhänge vor, wie ja überhaupt dieses ganze Gebiet noch reichlich ungeklärt ist.

Jedenfalls lohnen diese Fälle der vielen, oft unklaren Beschwerden, für die man keine andere Erklärung findet, ebenso wie die der einfachen Amenorrhoe nach einer Entbindung einen Versuch mit einem Hypophysenvorderlappenpräparat, denn man kann damit sicher mancher Frau Linderung ihrer Beschwerden, wenn nicht sogar Heilung bringen.

Zusammenfassung.

1. Es wurden insgesamt 21 Fälle beobachtet, die in ihren Beschwerden an die der Simmonds'schen Krankheit erinnern.
2. Die normalen und pathologischen Vorgänge an der Hypophyse geben Anhaltspunkte für die Ursache der Beschwerden.
3. Die klinischen Erscheinungen sind zahlreich, variieren stark und weisen mitunter auf die Beteiligung mehrerer endokriner Organe an den Störungen hin.
4. 8 charakteristische Fälle wurden geschildert und besprochen.
5. An Hand einer Tabelle, auf der alle 21 Fälle mit näheren Angaben verzeichnet sind, wurden alle in Frage kommenden Gesichtspunkte erörtert.
6. Die Behandlung erfolgte mit einem Hypophysenvorderlappenpräparat, dem Praephyson, per os und per injectionem.
7. Irgendein Erfolg trat in allen Fällen ein. Die Amenorrhoe konnte in allen Fällen beseitigt werden.
8. Keinen Einfluß hatte die Behandlung auf die starke Gewichtszunahme, teilweise auf die Oligomenorrhoe, teilweise auf Kopfschmerzen und andere Beschwerden.
9. Ein Dauererfolg konnte von 9 nachuntersuchten Fällen in 6 Fällen festgestellt werden, davon kamen 3 Frauen bei vorangegangener Amenorrhoe in eine neue Schwangerschaft.
10. Keinen dauernden Erfolg sahen wir in 3 Fällen, bei denen die gleichen Beschwerden oder ein Teil derselben nach beendeter Behandlung wieder eintraten.
11. Ein Versuch mit einem Hypophysenvorderlappenpräparat lohnt auf jeden Fall, da in den meisten Fällen der geschilderten Beschwerden eine Besserung und teilweise sogar eine völlige Heilung danach eintritt.

Schrifttum.

1. Anselmino, Hofmann und Herold:
„Über das corticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens."
Kl. Wschr. 1934, 1. S. 209—211.
2. Anselmino und Hofmann:
„Das Fettstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens."
Kl. Wschr. 1931, S. 2380.
3. Aschheim und Zondek:
„Hypophysenvorderlappen und Ovarium."
Arch. f. Gynäk. 1924, 130. S. 1.
4. Erdheim und Stumme:
„Über die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse."
Beiträge z. path. Anat. u. z. allg. Pathol. 1909, 46. S. 1—132.
5. Falta:
„Beiträge zur Pathologie der Hypophyse."
Dtsch. med. Wschr. 1918, 8. S. 206.
6. Freud, Kooy und Woerd (Amsterdam):
„Thyreotrope Wirkung der Hypophysenvorderlappenextrakte bei Ratten."
ref. in Berichte über d. ges. Physiol. u. exp. Pharm. 1934, 78. S. 107.
7. Houssay und Mazzacco:
„L'adrénaline de la surrénale des chiens hypophysoprives."
ref. in Berichte über d. ges. Physiol. u. exp. Pharm. 1934, 78. S. 110.
8. Jonaš und Horejsi (Prag):
„Über den Einfluß des thyreotropen Hormons auf die Blutzirkulation."
Z. exp. Med. 1933, 92. S. 66—77.
9. Kalk:
„Zur Frage der Beziehung zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde."
Dtsch. med. Wschr. 1934, 1. S. 893.
10. Kraus (1):
„Die Hypophyse."
Handbuch d. spez. path. Anat. u. Hist. von Lubarsch, Bd. 8, S. 810.
11. Kraus (2):
„Zur Entstehung der Nekrose im menschlichen Hirnanhang."
Z. f. Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde 1926, S. 142—155.
12. Loeser:
„Die Insulin-Zuckerbehandlung bei experimenteller hypophysärer Hyperthyreose."
Kl. Wschr. 1934, 1. S. 83—85.
13. Louros:
„Eindrücke und Beobachtungen bei der Therapie der unregelmäßigen Funktion der Ovarien und des Hypophysenvorderlappens."
Arch. f. Gynäk. 1933, 153. S. 296—304.

14. Luschka:
„Der Hirnanhang und die Steißdrüse."
Berlin 1860, S. 46—47.
15. Magistris:
„Das Fettstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens."
Endokrinologie XI, S. 176.
16. Maresch:
„Zur Kenntnis der polyglandulären Erkrankungen."
Verhandlg. d. dtsch.-path. Gesellsch. 1914, S. 212.
17. Merkel:
„Zur Pathologie der Hypophyse."
Verhandlg. d. dtsch.-path. Gesellsch. 1914, S. 193.
18. Meuret und Junker:
„Versuche über die Regenerationsfähigkeit des Hirnanhangs."
Dtsch. Z. Chirurgie 1926, 195.
19. Nürnberger:
„Spätstörungen nach Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett."
Dtsch. med. Wschr. 1934, S. 1415.
20. Reye:
„Klinik und Therapie der Simmonds'schen Krankheit und verwandter Zustände."
Zentralbl. f. inn. Med. 1931, 41. S. 946.
21. Schenk:
„Experimentelle Beeinflussung der Nebennierenrinde des Meerschweinch. durch Hypophysenvorderlappenhormone."
Arch. f. Gynäk. 1933, 155. S. 36—43.
22. Schlagenhaufer:
„Zur Kachexie hypophysären Ursprungs."
Virch. Arch. f. path. Anat. 1916, 222. S. 249.
23. Schultze:
„Zur Histologie des Hypophysenvorderlappens bei Kastrationsfettsucht".
Arch. f. Gynäk. 1934, 158. S. 555.
24. Simmonds (1):
„Zur Pathologie der Hypophysis."
Verhandlg. d. dtsch.-path. Gesellsch. 1914, S. 208/212.
25. Simmonds (2):
„Über embolische Prozesse in der Hypophyse."
Virch. Arch. f. path. Anat. 1914, 217. S. 230.
26. Simmonds (3):
„Atrophie des Hypophysenvorderlappens und hypophysäre Kachexie."
Dtsch. med. Wschr. 1918, 31. S. 852.
27. Steinitz und Thau:
„Über hypophysäre Kachexie."
Ther. d. Gegenw. 1932, 73. S. 296.
28. Suchier:
„Klinik zur Simmonds'schen Krankheit."
M. m. Wschr. 1927, 2. S. 1795.
29. Zondek:
„Prolan in der Hypophyse."
Kl. Wschr. 1933, 1. S. 22—25.

Das Thema dieser Arbeit wurde mir liebenswürdigerweise von Herrn Prof. Dr. Nürnberger zur Verfügung gestellt, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen besonderen Dank ausspreche.

Lebenslauf.

Am 6. Juli 1910 wurde ich als Tochter des Regierungsbaumeisters, jetzigen Reichsbahnoberrat i. R., Dr. phil. Albert Schrader und seiner Ehefrau Therese geb. Hattingen, in Celle (Hannover) geboren. Durch die Versetzungen meines Vaters besuchte ich das Königin-Luise-Lyzeum in Waldenburg (Schlesien) von 1916—1922 und die Staatliche August Hermann Francke-Schule (Oberlyzeum) in Halle von 1922—1930. Hier legte ich am 5. 3. 1930 die Reifeprüfung ab. Ich studierte in Rostock und Halle. In Rostock bestand ich am 30. 4. 1932 die lateinische Prüfung für Obersekundareife am Städt. Realgymnasium und am 6. 3. 1933 das medizinische Vorexamen. Während der klinischen Semester studierte ich in Halle, wo ich am 18. 2. 1936 das medizinische Staatsexamen und am 19. 2. 1936 die mündliche Doktorprüfung bestand.